

AN IMPROVED PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND A PROCESS FOR ITS PREPARATION

Publication number: JP2003510348 (T)

Publication date: 2003-03-18

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:


- international: **A61K31/4439; A61K47/38; A61K47/44; A61K9/48; A61K9/52; A61P1/04; (IPC1-7): A61K31/4439; A61K47/38; A61K47/44; A61K9/52; A61P1/04**


- European: A61K31/4439; A61K9/48B


Application number: JP20010527779T 20000825


Priority number(s): IN1999MA00968 19991001; WO2000IN00079 20000825


Also published as:

 WO0124780 (A2)

 WO0124780 (A3)

 EP1221947 (A2)

 EP1221947 (B1)

 DE60016617 (T2)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 2003510348 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 0124780 (A2)**

The present invention relates to an improved pharmaceutical composition, in the form of a soft gel capsule resistant to digestive juice. The composition of the present invention is made up of gelatin and an enteric polymer in the form of free acid or its salts, containing a benzimidazole derivative used in the treatment of duodenal ulcers, solubilised and/or suspended in a liquid or semisolid medium, comprising of a hydrophobic carrier, an alkaline inert reacting material and a surface active agent and/or a solubilising agent. The present invention also relates to a method for preparing the above said pharmaceutical composition.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 9/52		A 6 1 K 9/52	4 C 0 7 6
31/4439		31/4439	4 C 0 8 6
47/38		47/38	
47/44		47/44	
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁)			

(21) 出願番号 特願2001-527779(P2001-527779)
 (86) (22) 出願日 平成12年8月25日 (2000.8.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年4月1日 (2002.4.1)
 (86) 国際出願番号 P C T / I N 0 0 / 0 0 0 7 9
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 2 4 7 8 0
 (87) 国際公開日 平成13年4月12日 (2001.4.12)
 (31) 優先権主張番号 9 6 8 / M A S / 9 9
 (32) 優先日 平成11年10月1日 (1999.10.1)
 (33) 優先権主張国 インド (I N)

(71) 出願人 ナトコ ファーマ リミテッド
 インド、500 033 ハイデラバード、パン
 ジャラ ヒルズ、ロード ナンバー 2、
 ナトコ ハウス
 (72) 発明者 ヴェンケイツワラ ラオ、パヴッルリ
 インド、500 033 ハイデラバード、パン
 ジャラ ヒルズ、ロード ナンバー 2、
 ナトコ ハウス、ナトコ ファーマ リミ
 テッド内
 (74) 代理人 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良された薬学的組成物およびその製造方法

(57) 【要約】

本発明は、消化液に耐性のあるソフトゲルカプセルの形態の改良された薬学的組成物に関する。本発明の組成物は、ゼラチンと、遊離酸若しくはその塩の形態の腸溶性ポリマーとから作られ、前記腸溶性ポリマーは、液体若しくは半固体状溶媒中において溶解および/または分散する、十二指腸潰瘍の治療に有用なベンズイミダゾールを含む。さらに、本発明の組成物は、疎水性キャリア、アルカリ不活性材料および界面活性剤および/または可溶化剤を含む。さらに、本発明は、前述の薬学的組成物の製造方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 十二指腸潰瘍およびそれに関連する疾患の治療に有用であり、かつ消化液抵抗性（胃液耐性）で腸溶性であり、ソフトゲルカプセルの形態の薬学的組成物であって、前記薬学的組成物は、消化液抵抗性（胃液耐性）かつ腸溶性のゼラチン殻（シェル）を有し、前記カプセルは、遊離酸またはその塩の形態の腸溶性ポリマー（enteric polymer）を有し、前記ポリマーは前記ゼラチンと混合しており、前記カプセルは、ベンズイミダゾール誘導体、疎水性油状物質若しくはそのような油状物質の混合物、アルカリ不活性反応剤、分散剤、界面活性剤および／または可溶化剤を含む組成物を有し、前記カプセルは、pH 5.5以下の水性溶媒では不溶であり、かつpH 6.0を越えると速やかに溶解する薬学的組成物。

【請求項2】 前記ベンズイミダゾール誘導体は、オメプラゾール(Omeprazole)、ランソプラゾール(Lansoprazole)、ティモプラゾール(Timoprazole)およびパントプラゾール(Pantoprazole)等の医薬から選ばれたものであり、剤型におけるその量は、選択されたベンズイミダゾール誘導体の摂取量と同じ量である請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】 前記ゼラチン殻のコーティングに使用される腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アルキルメタクリレート、メタクリル酸エステルコポリマーおよびポリビニルアセテートフタレート等の遊離酸形態またはそれらのアンモニアもしくはアルカリ金属塩の中から選択され、前記腸溶性ポリマーの使用量は、乾燥シェルの重量において、5.0～40.0%の範囲であり、好ましくは5.0～25.0%である請求項1または2記載の薬学的組成物

【請求項4】 剤型中の前記ベンズイミダゾールは、ゴマ油、コーン油、大豆油、ヒマワリ油、ピーナツ油、ジングリー油 (gingly oil) などの植物由来の油脂；魚油、豚油、牛油などの動物性油；サンソフト 700 P-2 (Sunsoft 700 P-2)（タイホーケミカルズ社 (Taiho Chemicals Company) 製）、パナセート 810 (Panasete 810)（日本油脂社製）などの直鎖脂肪酸油のエステル；硬化植物油又はこれらの混合物の脂肪若しくは油脂から選択される疎水性油

状物質に分散／溶解され、前記疎水性油状物質の量は、カプセル内容物量に対し、50.0～80.0質量%の範囲である請求項1から3のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項5】 コロイド状二酸化ケイ素、ポリビニルピロリドン等の物質を、カプセル内容物重量に対し0.5～20.0重量%、好ましくは1.0～10.0重量%の範囲で分散剤として用い、モノステアリン酸グリセリン、レシチン、クレモフォア（Cremophor）RH 40、クレモフォア EL（BASF社製）などのポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリルスルホン酸ナトリウム、ドキセスートナトリウムなどの物質を、カプセル内容物量に対して、2.0～20.0質量%、好ましくは5.0～15.0質量%の範囲で使用する請求項1から4のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項6】 リン酸、カルボン酸、クエン酸、その他の適当な有機又は無機酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びアルミニウム塩などの物質；メグルミン；トリエタノールアミンなどの酸中和剤に使用される物質をアルカリ不活性反応剤として使用し、その使用量は、カプセル内容物量に対し、5.0～40.0質量%、好ましくは10.0～25.0質量%である請求項1から5のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項7】 ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、クロトンアルデヒド、1,2-フタル酸アルデヒド、1,3-フタル酸アルデヒド、1,4-フタル酸アルデヒド；1-エチル-3-[2-モルホリニル-(4)-エチル]-カルボジイミド-メト-*p*-トルエン-スルホネートのようなカルボジイミド等のゼラチン架橋剤により前記ソフトゲルカプセルが処理されている請求項1から6のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項8】 塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸などの酸の冷たい希釈溶液により、前記ソフトゲルカプセルを処理する請求項1から7のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項9】 十二指腸潰瘍およびそれに関連する疾患の治療に有用であり、かつ消化液抵抗性（胃液耐性）で腸溶性であり、ソフトゲルカプセルの形態の薬

学的組成物の調製方法であって、遊離酸またはその塩の形態の腸溶性ポリマー（enteric polymer）を有する消化液抵抗性（胃液耐性）かつ腸溶性のゼラチン殻（シェル）を形成する工程と、ベンズイミダゾール誘導体、疎水性油状物質若しくはそのような油状物質の混合物、アルカリ不活性反応剤、分散剤、界面活性剤および／または可溶化剤を含む組成物を前記カプセルに組み込む工程とを有し、前記カプセルは、pH 5.5以下の水性溶媒では不溶であり、かつpH 6.0を越えると速やかに溶解する方法。

【請求項10】 十二指腸潰瘍およびそれに関連する疾患の治療に有用であり、かつ消化液抵抗性（胃液耐性）で腸溶性であり、ソフトゲルカプセルの形態の薬学的組成物であって、実施例に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、改良された薬学的組成物(pharmaceutical composition)およびその製造方法に関する。本発明は、特に、消化液抵抗性ソフトゲルカプセルの形態を有する改良された薬学的組成物に関する。本発明の組成物は、ゼラチンと、遊離酸またはその塩の形態を有する腸溶性(enteric)ポリマーとで包まれており、その中に、液体または半固体の媒体(medium)に溶解および/または懸濁させられた十二指腸潰瘍の治療に使用されるベンズイミダゾール誘導体を封入しており、前記媒体は、疎水性担体と、アルカリ不活性な反応剤と、界面活性剤および/または可溶化剤(solubilising agent)とを含む。本発明は、さらに、上記薬学的組成物の製造方法に関する。

【0002】

オメプラゾール(Omeprazole)、ランソプラゾール(Lansoprazole)、ティモプラゾール(Timoprazole)およびパントプラゾール(Pantoprazole)等のベンズイミダゾール誘導体は、胃液の分泌に対し強い阻害活動をする強力なプロトンポンプインヒビターとして知られている(Lancei, 1982年11月27日、1223-1224ページ)。それらは、Zollinger-Elision症候群およびストレスに関連した食道潰瘍(oesophagitis ulceration)の治療に使用される。前記誘導体は、例えば欧州特許出願公開第0005129号明細書等に記載されており、よく知られている。

それらベンズイミダゾール誘導体、特にオメプラゾールは、酸性および中性の媒体(media)中では分解(degradation)しやすいことが分かっている。そのようなベンズイミダゾール誘導体の経口投薬形態を、腸溶性コーティング(enteric coating)を付与する(providing)ことにより保護することが知られている。この方法により、前記活性材料は、望まれる放出(release)部位、例えば小腸に到達するまでの間、酸性の胃液から保護される。ある種の腸溶性コーティングは、それ自体が酸性材料であるか、または酸性材料を含んでいるので、しばしば前記ベンズイミダゾール誘導体を前記腸溶性コーティングの酸性から保護することが必要とされる。例えば、前記ベンズイミダゾール誘導体に前記腸溶性コーティングを適用する前にアルカリ材料と共に製剤することが知られている。そして、前記ベン

ズイミダゾール誘導体と前記腸溶性コーティングとの間に中間コーティング(intermediate coating)を付与することも知られている。一般的に、前記中間コーティングは、実質的に水溶性または水分散性となるように選択される。

【0003】

欧州特許出願公開第024 7983号明細書、米国特許第4, 786, 505号明細書、米国特許第4, 853, 230号明細書および米国特許第5, 385, 739号明細書は、胃酸分泌に対する強力なインヒビターであるベンズイミダゾール誘導体を含む経口用薬学的製剤について記述している。その製剤は、前記ベンズイミダゾールのうち一種類、特にオメプラゾールをアルカリ反応化合物(alkaline reacting compound)と共に含むスモールピーズまたはタブレットの形態を有する核材料(core material)から構成されている。前記核材料は、一つまたはそれ以上の反応不活性サブコーティング層をその上に含み、そして、一番外側に腸溶性コーティングが付与されている。上述の組成物は、長期間の保存にわたって十分に安定であるが、ペレットおよび/またはタブレットの変色と、胃液耐性の減少と、アルカリ緩衝液への溶解度の減少が観測された。

【0004】

さらに、上記の工程は、前記組成物の製作のステップ数が多いことに関係して、時間がかかり、面倒であり、したがって、最終組成物のコストが増加する。

【0005】

独国特許DE 32 22 476号明細書は、消化液抵抗性のソフトゼラチンカプセルについて記述している。その壁は、ゼラチンマス(gelatin mass)を含み、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシブチルメチルセルロースフタレートもしくはビニルアセテート/クロトン酸コポリマーおよび/またはそれらのアルカリ金属塩、アンモニウム塩もしくはアミノ塩をその壁に含み、そして、その含有物を、腸内で、規定時間内に容易に放出する。前記カプセルは、その表面を、さらにアルデヒドコーティング剤(aldehyde-coating agent)で処理する。

【0006】

上記DE 32 22 476に記述されている前記カプセルシエル組成物は、もしも、公知の方法により前記ベンズイミダゾール誘導体のうち一種類を含むカ

プセルの製作に使用した場合、前記シェル組成物中の前記ポリマーの遊離酸性基が前記ベンズイミダゾール誘導体と反応し、生産物の効力を、保存／シェルフライフ期間(shelf life period)中に減少させる。

【0007】

上述の先行技術による工程は、さらに下記の欠点を有する。

【0008】

精巧な(sophisticated)コーティング用装置が必要であり、そして、腸溶性ポリマーを溶解し微粒子をコーティングするために大量の有機溶媒／アルカリ塩が使用される。

【0009】

活性物質、ベンズイミダゾール誘導体は、サブコートにより、前記腸溶性ポリマーに存在する酸性基との反応から保護する必要がある。

【0010】

工程にかかる時間および関連するステップ数が多い。

【0011】

結果として生じる生産物、すなわち、パレット／ビーズ／タブレットは、製造中およびシェルフ(shelf)保存期間を通じて薬物としての安定性を確実にするために、水分含有率が1.5%以下となるように乾燥させる必要がある。

【0012】

前記活性物質、ベンズイミダゾール誘導体は、最終製剤中に、親水性固体マトリクス中に分散した固体として存在し、したがって、吸収される以前に、腸管内液に溶解されるまで幾分の時間を要する。

【0013】

胃液からの望ましい保護を達成するためには、大量の、すなわち、生産物に基づいて15～25% w/wのポリマーを適用することが必要である。

【0014】

薬物を懸濁／溶解させるために使用する媒体のpHは、製造中の分解(degradation)を回避するため、アルカリ性に、すなわちpH8.0以上に調節する必要がある。

【0015】

前記核を取り巻くマイクロ環境(micro environment)もまた、生産物が胃を通過する間に外側の腸溶性コーティングを浸透する酸性媒体を中和するためにアルカリ材料を含む。

【0016】

ペレット／ビーズの場合は、保護ポリマーサブコートでコートされるため、広い表面積が必要である。

【0017】

ベンズイミダゾール誘導体を含む組成物の重要性が、特に十二指腸潰瘍の治療のために増大していることを考慮すると、前記誘導体を含み、より長期間にわたって安定性を有し、その期間中変色および／または分解しない薬学的組成物を開発する必要がある。

【0018】

本発明は、その中に組み込まれた腸溶性ポリマーを有するゼラチンマスを使用し、ベンズイミダゾール誘導体を含む混合物と、より大量の疎水性油性物質またはそのような油性物質の混合物と共存するアルカリ反応物質とをそのゼラチンシェル中に組み込み、公知の方法によりソフトゼラチンカプセルを生産することを目的とする。結果として生じるカプセルは、pH値が5.5以下の水性媒体中では不溶性であるが、pHが6.0以上では急速に溶解する。

【0019】

本発明は、本発明者らの研究開発業の継続の結果としての発見に基づき成し遂げられた。すなわち、ベンズイミダゾール誘導体、特に十二指腸潰瘍の治療に有用なものを、アルカリ不活性反応材料とともに疎水性油性物質中に組み込むと、前記ベンズイミダゾール誘導体が溶液または分散液の形態である場合は、結果としてより長期間安定となり、その期間中、変色および／または分解しない。

【0020】

言い換えると、前記組成物中の活性成分は、一部分は溶液の形態に、および一部分は前記油性物質中に自由に分散している微細に分割された粒子の形態に保たれ、そのため、前記活性成分は、胃中にある間は抵抗性であるが、腸中では可溶

性のゼラチン組成物が溶解され、容易に吸収できる。

【0021】

そのような組成物は、現在存在する製剤形態、すなわち、活性成分の全量を有するベンズイミダゾール誘導体が固体粒子の形態で添加物(excipients)、好ましくは親水性物質の固体マトリクス中に巻き込まれ、さらに保護性(protective)で胃液抵抗性の腸溶性ポリマーコーティングでコートされている好適用量形態(available dosage form)と比較して、利点を有する。この形態は、ベンズイミダゾール誘導体が周囲の腸内液に溶解し吸収される前に、コートを溶解するために幾分の時間を要する。

【0022】

したがって、本発明の主要な目的は、ベンズイミダゾール誘導体を含み、保存中の安定性の向上を有する、改良された薬学的組成物を提供することである。

【0023】

したがって、本発明のその他の目的は、ゼラチンと、遊離酸またはその塩の形態の腸溶性ポリマーと、シェルフ保存期間中安定な油性塩基中に組み込まれたベンズイミダゾール誘導体、特にオメプラゾールを含む薬学的組成物とを含む腸不溶性のソフトゲルカプセル組成物を提供することである。

【0024】

本発明のさらにその他の目的は、ソフトゲルカプセル中に封入されたベンズイミダゾール誘導体を含む薬学的組成物を提供することである。その組成物は、保存/シェルフライフ中のベンズイミダゾール誘導体の分解を減少させる。

【0025】

本発明によれば、さらにその他の目的は、消化液/胃液抵抗性のベンズイミダゾール誘導体と、ゼラチンマスと、遊離酸またはその塩の形態の腸溶性ポリマーとを含むソフトゲルカプセルを製造する工程を提供することである。

【0026】

したがって、本発明は、ソフトゲルカプセルの形態であり、胃液抵抗性で、そして腸内で可溶であり、十二指腸潰瘍および関連する軽い疾患の治療に有用な、改良された薬学的組成物を提供する。それは、胃液抵抗性であり腸内で可溶なゼ

ラチンシェルを含み、遊離酸またはその塩の形態の腸溶性ポリマーコーティングを有し、前記カプセルは、ベンズイミダゾール誘導体と、疎水性油性物質またはそのような油性物質の混合物と、アルカリ不活性反応材料と、分散剤と、界面活性剤および／または可溶化剤を含む組成物を組み込んでいる。結果として生じるカプセルは、pHが5.5以下では水性媒体中に不溶であるが、pH6.0以上では速やかに溶解する。

【0027】

本発明のその他の特徴によれば、ソフトゲルカプセルの形態であり、胃液抵抗性であり腸内で可溶であり、十二指腸潰瘍および関連する軽い疾患の治療に有用である薬学的組成物の製造工程を提供する。その工程は、胃液抵抗性であり腸内で可溶であり、遊離酸またはその塩の形態の腸溶性ポリマーコーティングを有するゼラチンシェルを形成することと、結果として生じたカプセルに、ベンズイミダゾール誘導体と、疎水性油性物質またはそのような油性物質の混合物（そのような物質はpH5.5以下では水性媒体中に不溶であるが、pH6.0以上では速やかに溶解する）と、アルカリ不活性反応材料と、分散剤と、界面活性剤および／または可溶化剤を含む組成物を組み込むことを含む。

【0028】

そのようにして形成されたカプセルは、pH5.5以下では水性媒体に不溶であるが、pH6.0以上では速やかに溶解する。

【0029】

本発明の好ましい実施形態では、前記ソフトゲルカプセル組成物に使用する前記腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アルキルメタクリレートおよびメタクリル酸エステルコポリマー、ポリビニルアセテートフタレート等の遊離酸形態またはそれらのアンモニアもしくはアルカリ金属塩の中から選択することができるが、これらに限定されない。そのような腸溶性ポリマーの使用量は、乾燥シェルの重量に基づいて5.0～40.0%の範囲が可能であり、好ましくは5.0～25.0%である。

【0030】

前記腸溶性ポリマーをその中に組み込むゼラチンマスは、公知技術中の組成物

により形成され、ゼラチン、可塑剤、保存料、着色料、乳白剤(opacifier)、香料等を必要に応じて含む。

【0031】

前記カプセルシェル組成物の製造のために前記腸溶性ポリマーのより速い溶解を達成する目的で、前記ポリマーは、まず水に分散させ、つぎに、攪拌しながらアンモニアまたはアルカリ金属塩の水溶液を混合する。アルカリ金属塩を使用する場合は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の物質の中から選択することができる。塩基材料の使用量は、選択した腸溶性ポリマー中に存在する遊離酸性基のうち60から100パーセントを中和するのに十分なような量である。

【0032】

腸溶性ポリマーにおけるエステル結合の分解を回避するため、過剰なアンモニア又はアルカリはカプセル殻組成物から除去されなければならない。ポリマー溶液を調製するためにアンモニア水を使用する場合、ゼラチン塊に混合した後、カプセルを調製する前に、温かい条件にて減圧下で前記塊を混合することによって、過剰なアンモニアを除去しなければならない。

【0033】

アルカリ金属塩を使用する場合、カプセルを酸で処理することによって、過剰なアルカリを中和することができる。前記酸は、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸などのモノカルボン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸などのジカルボン酸から選択される。前記酸は、使用する酸の種類に応じて、3〜30%の濃度範囲の冷たい希薄水溶液として使用される。カプセル内容物の漏れ及び／又は変形を回避するため、酸処理は、カプセルを製造し、部分的に乾燥させた後に実施することができる。

【0034】

本発明の別の形態によれば、軟質ゲルカプセルは、随意に架橋剤で処理される。架橋剤はゼラチンと反応し、これを胃液に不溶とする。架橋剤は、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、クロトンアルデヒド、1, 2-フタル酸アルデヒド、1, 4-フタル酸アルデヒドなどのアルデヒド、又は、1-エチル-3-

2-モルホリニル- (4) -エチル] -カルボジイミド-メト- β -トルエン-スルホネートのようなカルボジイミドのなかから選択される。処理は、軟質ゲルカプセル表面上に、アルコールを含む水溶液中に0.05~1.0%w/vの物質を塗布したり、カプセル製造前にゼラチン塊中にこれらの物質を混合することによって実施できる。

【0035】

本発明の別の形態によれば、疎水性の油性キャリアー物質、アルカリ不活性反応物質及び分散剤及び/又は界面活性剤、界面活性剤で構成されたキャリアー混合物に、ベンゾイミダゾール誘導体を懸濁及び/又は可溶化することによって、プロトンポンプ抑制効力で知られ、胃液分泌に対する強力な抑制作用を有するベンゾイミダゾール誘導体を含む薬学的組成物が調製される。使用されるベンゾイミダゾール誘導体の量は、混入されるベンゾイミダゾール誘導体に応じて推奨される1単位服用量に等しい。すなわち、オメプラゾールについて、腸溶性軟質ゲルカプセルに混入される量は、カプセル当たり10.0~60.0mg、好ましくはカプセル当たり20.0~40.0mgの範囲とすることができる。

【0036】

疎水性の油性物質は、下記の油脂のなかから選択することができる：ゴマ油、コーン、トウモロコシ油、大豆油、ヒマワリ油、ピーナッツ油、ジングリー油 (gingly oil) などの植物由来の油脂；魚油、豚油、牛油などの動物性油；サンソフト 700 P-2 (Sunsoft 700 P-2) (タイホーケミカルズ社 (Taiho Chemicals Company) 製のモノエステル物質)、パナセート 810 (Panasete 810) (日本油脂社製のトリエステル物質) などのグリセロールに含まれる直鎖脂肪酸油のエステル；硬化植物油又はこれらの混合物。このような疎水性油性物質の量は、カプセルに充填される内容量に対して、50.0~80.0質量%の範囲とすることができる。

【0037】

薬学的組成物中に存在するアルカリ緩衝物質は、リン酸、カルボン酸、クエン酸、その他の適当な有機又は無機酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びアルミニウム塩などの物質；酸中和剤に使用される物質；メグルミ

ン；トリエタノールアミンなどから選択することができるが、これに限定されるものではない。このような組成物中に存在するアルカリ緩衝物質の量は、カプセルに充填される内容量に対して、5.0～40.0質量%、好ましくは10.0～25.0質量%とすることができる。

【0038】

溶解させたり、コロイド状分散を形成させることによって油性物質の粘性を増大させる物質を、分散剤として使用することができる。分散剤は、コロイド状二酸化ケイ素、ポリビニルピロリドンなどから選択できるが、これに限定されるものではない。このような、組成物中に存在する沈殿防止剤の量は、カプセルに充填される内容量に対して、0.5～20.0質量%、好ましくは1.0～10.0質量%とすることができる。

【0039】

可溶化及び／又は分散剤として使用される界面活性剤は、モノステアリン酸グリセリンなどの物質、クレモフォア（Cremophor）RH 40、クレモフォアEL（BASF社製）などのポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、レシチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリルスルホン酸ナトリウム、ドキセスートナトリウムなどから選択することができるが、これに限定されるものではない。このような、組成物中に存在する界面活性剤の量は、カプセルに充填される内容量に対して、2.0～20.0質量%、好ましくは5.0～15.0質量%とすることができる。

【0040】

縁ぎ目のない軟質ゲルカプセルは、ロータリーダイ装置で、ベンゾイミダゾール誘導体を含む液体及び／又は半固体の組成物を充填することにより、製造することができる。

【0041】

下記実施例により本発明を詳細に説明する。下記実施例は、単に説明のために挙げられたものであるため、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【0042】

(実施例-1)

a) 軟質ゼラチン殻の組成:

成分名	質量%
ゼラチン	35.0
グリセリン	17.5
水	20.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	7.5
アンモニア溶液 (2.5% w/v)	20.0

【0043】

70℃に維持された水及びグリセリンの混合物中にゼラチンを分散させることにより、ゼラチン塊を調製する。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを、室温でアンモニア溶液に攪拌により溶解させる。45～50℃に維持された前記塊を攪拌しながら、ポリマー溶液をゼラチン塊に添加する。混合容器を減圧し、発生したアンモニアを除去し、ポリマー溶液及びゼラチン塊の気泡のない透明な混合物を得る。

【0044】

b) 薬剤の組成:

成分名	mg / カプセル
大豆油	280.0
オメガラゾール	20.0
メグルミン	20.0
レシチン	30.0

【0045】

機械的攪拌器を用いて、レシチンを大豆油に分散させる。オメガラゾール及びメグルミンを分散液に攪拌しながら添加し、滑らかな分散液を得た。

【0046】

c) カプセルの製造:

カプセル殻の製造のため、このゼラチン混合物をロータリーダイカプセル化装置の保持タンクに移す。軟質ゲルカプセルに充填するため、薬剤を含む分散液を

前記カプセル化装置のホッパーに移す。ロータリーダイ加工により、軟質ゲルカプセルを製造する。

【0047】

(実施例-2)

a) 軟質ゼラチン殻の組成:

成分名	質量%
ゼラチン	30.0
グリセリン	15.0
水	20.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.0
アンモニア溶液 (25% w/v)	25.0

【0048】

70℃に維持された水及びグリセリンの混合物中にゼラチンを分散させることにより、ゼラチン塊を調製する。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを、室温でアンモニア溶液に攪拌により溶解させる。45～50℃に維持された前記塊を攪拌しながら、ポリマー溶液をゼラチン塊に添加する。混合容器を減圧し、発生したアンモニアを除去し、ポリマー溶液及びゼラチン塊の気泡のない透明な混合物を得る。

【0049】

b) 薬剤の組成:

成分名	mg/カプセル
大豆油	280.0
オメガ3脂肪酸	20.0
メグルミン	20.0
レシチン	30.0

【0050】

機械的攪拌器を用いて、レシチンを大豆油に分散させる。オメガ3脂肪酸及びメグルミンを分散液に攪拌しながら添加し、滑らかな分散液を得る。

【0051】

c) カプセルの製造:

カプセル殻の製造のため、このゼラチン混合物をロータリーダイカプセル化装置の保持タンクに移す。軟質ゲルカプセルに充填するため、薬剤を含む分散液を前記カプセル化装置のホッパーに移す。ロータリーダイ加工により、軟質ゲルカプセルを製造する。

【0052】

(実施例-3)

a) 軟質ゼラチン殻の組成:

成分名	質量%
ゼラチン	40.0
グリセリン	17.5
水	20.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	5.0
アンモニア溶液 (2.5% w/v)	17.5

【0053】

70℃に維持された水及びグリセリンの混合物中にゼラチンを分散させることにより、ゼラチン塊を調製する。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを、室温でアンモニア溶液に攪拌により溶解させる。45～50℃に維持された前記塊を攪拌しながら、ポリマー溶液をゼラチン塊に添加する。混合容器を減圧し、発生したアンモニアを除去し、ポリマー溶液及びゼラチン塊の気泡のない透明な混合物を得る。

【0054】

b) 薬剤の組成:

成分名	mg/カプセル
大豆油	280.0mg
オメガ3脂肪酸	20.0mg
メグルミン	20.0mg
レシチン	30.0mg

【0055】

機械的攪拌器を用いて、レシチンを大豆油に分散させる。オメガプラゾール及びメグルミンを分散液に攪拌しながら添加し、滑らかな分散液を得る。

【0056】

c) カプセルの製造:

カプセル殻の製造のため、このゼラチン混合物をロータリーダイカプセル化装置の保持タンクに移す。軟質ゲルカプセルに充填するため、薬剤を含む分散液を前記カプセル化装置のホッパーに移す。ロータリーダイ加工により、軟質ゲルカプセルを製造する。

【0057】

(実施例-4)

a) 軟質ゼラチン殻の組成:

成分名	質量%
ゼラチン	35.0
グリセリン	17.5
水	25.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	7.5
アンモニア溶液 (2.5% w/v)	15.0

【0058】

70℃に維持されたグリセリン及び水の混合物であり、グリセリンが分散された混合物に、微粉末状のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを分散させ、溶解させてゼラチン塊を形成することにより、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むゼラチン塊を調製する。前記塊を45℃に冷やした後、アンモニア溶液を、攪拌しながら、攪拌棒に沿ってゆっくりとゼラチン調製タンクに添加する。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが完全に溶解するまで攪拌を続ける。連続混合下で前記塊を45～50℃に維持しながら減圧することにより、塊を気泡のない状態とする。

【0059】

b) 薬剤の組成:

成分名	mg/カプセル
-----	---------

大豆油	200.0mg
クレモフォア RH 40 (Cremolor RH 40)	40.0mg
ランソプラゾール (Lansoprazole)	30.0mg
オルトリン酸水素二ナトリウム無水物	30.0mg

【0060】

クレモフォア RH 40を30℃の大豆油に分散させる。室温に冷やした後、ランソプラゾール及びオルトリン酸水素二ナトリウムを、機械的攪拌及び／又はホモジナイザーの助けにより、混合物中に微粒子状に分散させる。

【0061】

c) カプセルの製造：

カプセル殻の製造のため、このゼラチン混合物をロータリーダイカプセル化装置の保持タンクに移す。軟質ゲルカプセルに充填するため、薬剤を含む分散液を前記カプセル化装置のホッパーに移す。ロータリーダイ加工により、軟質ゲルカプセルを製造する。

【0062】

(実施例-5)

a) 軟質ゼラチン殻の組成：

成分名	質量%
ゼラチン	35.0
グリセリン	15.0
水	20.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.0
水酸化ナトリウム溶液 1%w/v	20.0

【0063】

70℃に維持された水及びグリセリンの混合物にゼラチンを分散させることにより、ゼラチン塊を調製する。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを、室温で水酸化ナトリウム溶液に攪拌により溶解させる。45～50℃に維持された前記塊を攪拌しながら、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのアンモニア溶液をゼラチン塊に添加する。混合容器を減圧して、発生したアン

モニアを除去し、ポリマー溶液及びゼラチン塊の気泡のない透明な混合物を得る。

【0064】

b) 薬剤の組成：

成分名	mg / カプセル
大豆油	200.0mg
硬化植物油	85.0mg
レシチン	20.0mg
パントプラゾールナトリウム (Pantoprazole Sodium)	45.0mg
メグルミン	20.0mg

【0065】

硬化植物油を溶解し、30～40℃で大豆油に分散させた後、レシチン、メグルミン及びパントプラゾールナトリウムを加え、室温まで冷却する。トリプルローラーミルを用いて、混合物を滑らかなペーストに混練する。

【0066】

c) カプセルの製造：

カプセル殻の製造のため、このゼラチン混合物をロータリーダイカプセル化装置の保持タンクに移す。軟質ゲルカプセルに充填するため、薬剤を含む分散液を前記カプセル化装置のホッパーに移す。ロータリーダイ加工により、軟質ゲルカプセルを製造する。

【0067】

(実施例-6)

a) 軟質ゼラチン殻の組成：

成分名	重量%
ゼラチン	30.0
プロピレングリコール	15.0
水	20.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.0

【0068】

ゼラチン塊は、70℃で水に分散させることによって調製する。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートは60～70℃でプロピレングリコールに溶解し、均質の混合物を得るために、これを前記ゼラチンフィルム塊と混合する。

【0069】

b) 薬剤組成

成分名	mg / カプセル
大豆油	280.0mg
オメガ3脂肪酸	20.0mg
メグルミン	20.0mg
レシチン	30.0mg

【0070】

レシチンは、攪拌機械を用いて大豆油に分散させる。オメガ3脂肪酸およびメグルミンを前記分散液に攪拌しながら添加して、滑らかな分散液を得る。

【0071】

c) カプセルの製造

前記ゼラチン混合物を、カプセル殻の製造のために、ロータリーダイカプセル化機械の保持タンクに移した。薬剤を含む分散液を、軟質ゲルカプセルに充填するために、前記カプセル化機械のホッパーに移した。前記軟質ゲルカプセルを、ロータリーダイ工程によって製造する。

【0072】

(実施例-7)

a) 軟質ゼラチン殻の組成:

成分名	重量%
ゼラチン	35.0
グリセリン	17.5
水	20.0
ポリビニル酢酸フタレート (PVAP)	7.5
アンモニア溶液 (25% w/v)	20.0

【0073】

ゼラチン塊は、70℃に維持された水とグリセリンの混合物中で、ゼラチンを分散させることによって調製する。ポリビニル酢酸フタレートは、室温においてアンモニア溶液に攪拌しながら溶解させる。ポリビニル酢酸フタレートのアンモニア溶液にゼラチン塊を添加して、攪拌する間、前記塊を45～50℃に維持する。発生したアンモニアを除去するために、混合容器を真空にし、気泡の無い、ポリマー溶液とゼラチン塊の透明な混合物を得る。

【0074】

b) 薬剤組成

成分名	mg/カプセル
ひまわり油	200.0mg
クレモフォア RH40	40.0mg
ランソブラゾール	30.0mg
オルトリン酸水素二ナトリウム無水和物	30.0mg

【0075】

クレモフォア RH40は、30℃でひまわり油に分散させる。室温に冷ました後、ランソブラゾールとオルトリン酸水素二ナトリウムを前記混合物に分散させ、攪拌機械および/またはホモジナイザーを用いて粉末を形成する。攪拌機械を用いて大豆油に分散させる。オメブラゾールおよびメグルミンを、前記分散液に攪拌しながら添加して、滑らかな分散液を得る。

【0076】

c) カプセルの製造

このゼラチン混合物を、カプセル殻の製造のために、ロータリーダイカプセル化機械の保持タンクに移した。薬剤を含む分散液を、軟質ゲルカプセルに充填するために、前記カプセル化機械のホッパーに移した。前記軟質ゲルカプセルを、ロータリーダイ工程によって製造する。

【0077】

(実施例-8)

a) 軟質ゼラチン殻の組成:

成分名	重量%
-----	-----

ゼラチン	35.0
グリセリン	10.0
トリエチルクエン酸	7.5
水	20.0
メタクリル酸共重合体 タイプ-C	7.5
アンモニア溶液 (25% w/v)	20.0

【0078】

ゼラチン塊は、70℃に維持された、水、トリエチルクエン酸およびグリセリンの混合物中で、ゼラチンを分散させることによって調製する。メタクリル酸共重合体 タイプ-Cは、室温においてアンモニア溶液に攪拌しながら溶解させる。前記ポリマー溶液にゼラチン塊を添加して、攪拌する間、前記塊を45～50℃に維持する。発生したアンモニアを除去するために、混合容器を真空にし、気泡の無い、ポリマー溶液とゼラチン塊の透明な混合物を得る。

【0079】

b) 薬剤組成

成分名	mg/カプセル
大豆油	280.0mg
オメプラゾール	20.0mg
メグルミン	20.0mg
コロイド状二酸化ケイ素	6.0mg

【0080】

コロイド状二酸化ケイ素は、攪拌機械を用いて大豆油に分散させる。オメプラゾールおよびメグルミンを前記分散液に攪拌しながら添加して、滑らかな分散液を得る。

【0081】

c) カプセルの製造

このゼラチン混合物を、カプセル殻の製造のために、ロータリーダイカプセル化機械の保持タンクに移した。薬剤を含む分散液を、軟質ゲルカプセルに充填するために、前記カプセル化機械のホッパーに移した。前記軟質ゲルカプセルを、

ロータリーダイ工程によって製造する。

【0082】

(実施例-9)

a) 軟質ゼラチン殻の組成:

成分名	重量%
ゼラチン	35.0
グリセリン	15.0
水	20.0
ポリビニル酢酸フタレート	10.0
アンモニア溶液 (25% w/v)	25.0

【0083】

ゼラチン塊は、70℃に維持された水とグリセリンの混合物中で、ゼラチンを分散させることによって調製する。ポリビニル酢酸フタレートは、室温において攪拌しながらアンモニア溶液に溶解させる。前記ポリマー溶液にゼラチン塊を添加して、攪拌する間、前記塊を45～50℃に維持する。発生したアンモニアを除去するために、混合容器を真空にし、気泡の無い、ポリマー溶液とゼラチン塊の透明な混合物を得る。

【0084】

b) 薬剤組成

成分名	mg / カプセル
ひまわり油	280.0 mg
オメガ3脂肪酸	20.0 mg
メグルミン	20.0 mg
レクテン	30.0 mg

【0085】

レクテンは、攪拌機械を用いてひまわり油に分散させる。オメガ3脂肪酸およびメグルミンを前記分散液に攪拌しながら添加して、滑らかな分散液を得る。

【0086】

c) カプセルの製造

このゼラチン混合物を、カプセル殻の製造のために、ロータリーダイカプセル化機械の保持タンクに移した。薬剤を含む分散液を、軟質ゲルカプセルに充填するために、前記カプセル化機械のホッパーに移した。前記軟質ゲルカプセルを、ロータリーダイ工程によって製造する。

【0087】

(実施例-10)

a) 軟質ゼラチン殻の組成:

成分名	重量%
ゼラチン	40.0
トリエチルクエン酸	7.5
グリセリン	10.0
水	20.0
メタクリル酸共重合体 タイプ-A	7.5
アンモニア溶液 (25% w/v)	17.5

【0088】

ゼラチン塊は、70℃に維持された、水、トリエチルクエン酸およびグリセリンの混合物中で、ゼラチンを分散させることによって調製する。メタクリル酸共重合体 タイプ-Aは、室温においてアンモニア溶液に攪拌しながら溶解させる。前記ポリマー溶液にゼラチン塊を添加して、攪拌する間、前記塊を45~50℃に維持する。発生したアンモニアを除去するために、混合容器を真空にし、気泡の無い、ポリマー溶液とゼラチン塊の透明な混合物を得る。

【0089】

b) 薬剤組成

成分名	mg/カプセル
大豆油	280.0mg
オメガ3脂肪酸	20.0mg
メグルミン	20.0mg
コロイド状二酸化ケイ素	30.0mg

【0090】

コロイド状二酸化ケイ素は、攪拌機械を用いて大豆油に分散させる。オメガ3脂肪酸およびメグルミンを前記分散液に攪拌しながら添加して、滑らかな分散液を得る。

【0091】

c) カプセルの製造

このゼラチン混合物を、カプセル殻の製造のために、ロータリーダイカプセル化機械の保持タンクに移した。薬剤を含む分散液を、軟質ゲルカプセルに充填するために、前記カプセル化機械のホッパーに移した。前記軟質ゲルカプセルを、ロータリーダイ工程によって製造する。

【0092】

本発明の利点

- 1) 経済的プロセスである従来の技術で開示された方法と比較して、シンプルな製造方法である。
- 2) 固体の腸溶性コートした医薬品のペレットおよびタブレットを液体中で極めて細かい粒子の形態で溶解若しくは分散させた場合／ソフトゲルカプセルに充填された準固体状薬学的組成物の場合と比較して、改良された生物学的利用性がある。
- 3) 前記腸溶性ポリマーは、大きなゼラチンの塊に混合されるから、前記ポリマーの反応性酸性基は、最小の範囲で活性剤に接触する。アルカリ反応性材料のほんのわずかの量が、油状物質中の遊離脂肪酸および殻（シェル）の内表面の活性剤に接触している前記腸溶性ポリマーの遊離酸性活性基の中和に、要求される。
- 4) 前記ソフトゲルは、保護皮膜を必要としない。したがって、消化液抵抗性で腸溶性のゼラチン組成物が一度溶解すると、活性剤が腸内の体液に速やかに溶解する。
- 5) ソフトゲルカプセルは、組成物としてシンプルであり、したがって、その製造において複雑な装置を必要としない。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. appl. Application No. PCT/IN 00/00079	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/52 A61K31/4439 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim no.
X	DATABASE CHEMABS Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LEE, SEUNG-JIN ET AL: "Omeprazole enteric-coated soft capsules" retrieved from STM Database accession no. 133:242640 CA XP002164221 abstract & KR 131 375 B (S. KOREA) 17 April 1998 (1998-04-17)
Y	10 1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C).	
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "C" earlier document but published on or after the international filing date "D" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "E" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "F" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimant "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document: member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 19 April 2001	Date of mailing of the international search report 15/05/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentamt 2 NL - 2000 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-0040, Tx. 31 051 0000 Fax: (+31-70) 340-0010	Authorized officer Epskamp, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

page 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IN 00/00079

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim(s)
Y	DE 32 22 476 A (WARNER LAMBERT CO) 15 December 1983 (1983-12-15) cited in the application page 6, line 20 - page 8, line 27 page 10, line 28 - line 36 examples claims 1-3	1-10
X	WO 98 50019 A (CHEN JIYU REN ; SAGE PHARMACEUTICALS INC (US)) 12 November 1998 (1998-11-12) examples 1,3,5 claims 1,5,6,8	10
P, X	EP 0 960 620 A (RANBAXY LAB LTD) 1 December 1999 (1999-12-01) examples	10

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IN 00/00079

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
KR 131375 B	17-04-1998	NONE	
DE 3222476 A	15-12-1983	NONE	
WO 9850019 A	12-11-1998	AU 7375598 A	27-11-1998
EP 0960620 A	01-12-1999	AU 1979699 A	13-12-1999
		CN 1237415 A	08-12-1999
		WO 9961022 A	02-12-1999

From PCT/IN 00/00079 to patent family members (July 1999)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 カドガバティ、ボディリ

インド、500 033 ハイデラバード、パン
ジャラ ヒルズ、ロード ナンバー 2、
ナトコ ハウス、ナトコ ファーマ リミ
テッド内

Fターム(参考) 4C076 AA56 AA60 BB01 CC16 DD08
DD22 DD26 DD29 DD40 DD41
DD44 DD46 DD50 DD63 EE11
EE16 EE33 EE53 EE54 FF25
4C086 AA01 BC17 GA07 GA08 MA03
MA05 MA37 MA52 NA12 ZA68